

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05051

研究課題名(和文) コバルト/光レドックス協働触媒が拓く 結合活性化を伴う環化異性化反応

研究課題名(英文) Cobalt/photoredox cooperative catalysis-enabled cycloisomerization reactions via sigma-bond activation

研究代表者

安井 猛 (Yasui, Takeshi)

名古屋大学・創薬科学研究科・助教

研究者番号：70812783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、従来の低原子価コバルト触媒を用いる環化反応の脆弱性の克服と新奇反応の探索を目指し、コバルト/光レドックス協働触媒システムを利用する1,6-ジイン類の環化異性化反応の開発を行った。その結果、従来の低原子価コバルト触媒や、同族レアメタルであるロジウムやイリジウムを利用した触媒では達成困難な新奇環化反応を複数見出すことができた。これらの反応において、通常不活性化結合(C-O、C-C、C-Hなど)の活性化や不斉化を達成し、極めて原子効率の高いハイレベルな選択的環化反応の開発に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不飽和分子の環化異性化反応は、鎖状1次元構造から複雑な3次元多環式構造へと一挙に変換でき、結合を組み替えるだけなので、極めて原子効率の高い有用な反応である。この反応には、主にロジウムやイリジウムなどのレアメタル触媒が用いられてきたものの、ベースメタルであるコバルトの活用は遅れていた。本研究課題では、可視光エネルギーを駆動力とするコバルト/光レドックス協働触媒システムを活用し、新規環化異性化反応の開発を実施した。その結果、通常不活性化結合の活性化を伴う高難度の環化異性化反応を複数見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：Aiming to overcome the drawback of conventional low-valent cobalt-catalyzed cyclization reactions and to explore novel reactions, we studied cycloisomerization reactions of 1,6-diyne using a cobalt/photo-redox cooperative catalyst system. As a result, we found several novel cyclization reactions that are difficult to achieve with conventional low-valent cobalt catalysts and group 9 precious metal catalysts such as rhodium and iridium catalysts. In these reactions, activation of inert bonds (C-O, C-C, C-H, etc.) and asymmetric induction were achieved, leading to the development of intriguing cyclization reactions with extremely high atomic efficiency.

研究分野：有機合成化学

キーワード：コバルト触媒 光レドックス触媒 環化異性化反応 結合活性化

1. 研究開始当初の背景

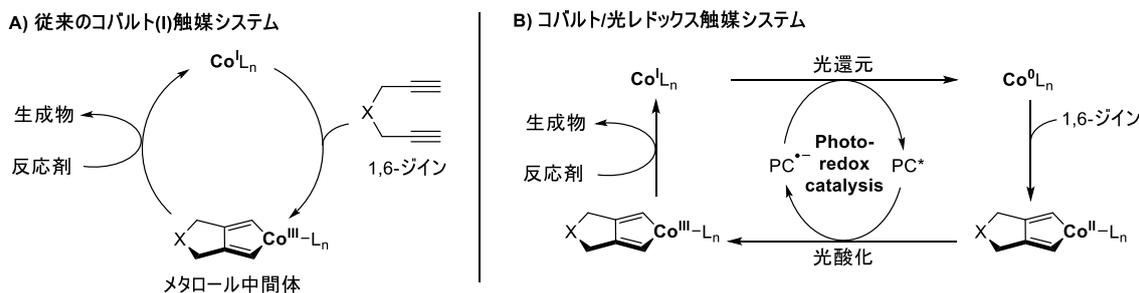
現代の有機合成には、廃棄物の低減やコストの削減など環境および経済低負荷型の技術開発が強く要請されている。遷移金属触媒を用いる不飽和分子の環化異性化反応は、複雑な3次元多環分子を鎖状1次元分子から一挙に合成できる有用な反応である。主に π 結合の組み換えに基づいて進行するため、原子効率が100%であり、極めて廃棄物が少ないという特徴をもつ。しかし、近年ではロジウムなどのレアメタル触媒が汎用されており、コストや環境負荷の面で課題を残していた。また、切断される結合は弱い π 結合であることが多く、強い σ 結合の切断を伴う反応は限られていた。

2. 研究の目的

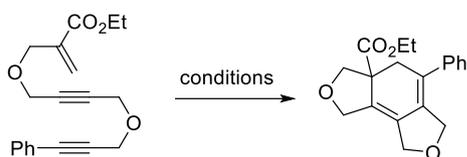
コバルトはロジウムと同じ第9族の金属であるが、安価なベースメタル触媒として近年注目を集めている。低原子価コバルト錯体は1970年代から不飽和分子の環化異性化反応の触媒として用いられてきたが、不安定なため取り扱いが困難であった。一方、安定な2価コバルトと亜鉛などの金属還元剤から反応系内で低原子価コバルト触媒を調製して用いる手法も開発されているものの、比較的脆弱な触媒システムであり、多くの場合、触媒活性はレアメタル触媒に比べて低いものであった。本研究では、光レドックスによりコバルトの価数を適切に制御することで、極めて効率的な環化異性化反応を実現し、 σ 結合の活性化を伴う新奇反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

先行研究として、Rovisらはコバルト触媒と光レドックスを組み合わせるアルキンの環化三量化反応を報告している。本協奏的触媒システムでは、0~3価のコバルト種が関わりと提唱されており、従来の低原子価コバルト(I)触媒システムとは根本的に異なる。しかし、アルキンの環化三量化反応は多様な金属触媒で比較的容易に達成されるため、コバルト/光レドックス協働触媒の活性は評価できていなかった。



一方、我々は有用天然物のコア骨格である三環性炭素骨格の構築を目指してエンジンの分子内環化付加反応の開発を行ってきたが、ロジウム触媒やイリジウム触媒ではほとんど反応が進行しない基質に出くわした。塩化コバルト、 PPh_3 、および亜鉛から反応系内で調製した低原子価コバルト触媒を用いると、やや収率が向上したものの、低収率となった。このような背景の下、コバルト/光レドックス協働触媒を利用することで、より効率的に三環性炭素骨格を構築できるのではないかと考え、研究を開始した。研究は、配位子をはじめとする反応条件の検討に加え、理論計算による反応機構の解明についても検討した。



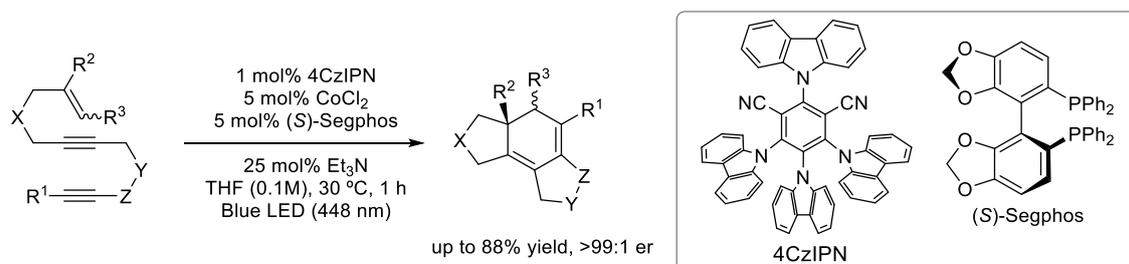
conditions	yield
5 mol% [Rh(cod) ₂]BF ₄ , 5 mol% BINAP, 50 °C, 18 h	11%
2.5 mol% [Ir(cod)Cl] ₂ , 5 mol% DPPE, 30 °C, 28 h	0%
5 mol% CoCl ₂ , 10 mol% PPh ₃ , 1 equiv. Zn, 50 °C, 1 h	37%

4. 研究成果

以下、代表的な成果について述べる。

エンジンの不斉[2+2+2]環化付加反応の開発

検討の結果、青色光 (448 nm) 照射下、THF 溶媒中、有機光触媒である 4CzIPN (1 mol%)、CoCl₂ (5 mol%)、PPh₃ (10 mol%)、およびトリエチルアミン (25 mol%) を用いてエンジンを反応させると、わずか数分で定量的に反応が進行し、高収率で目的の三環性シクロヘキサジエンを得ることに成功した。また、キラル二座ホスフィン配位子である (*S*)-Segphos を配位子に用いると、反応性は低下したものの、極めて高いエナンチオ選択性で目的物が生成することを明らかにした。

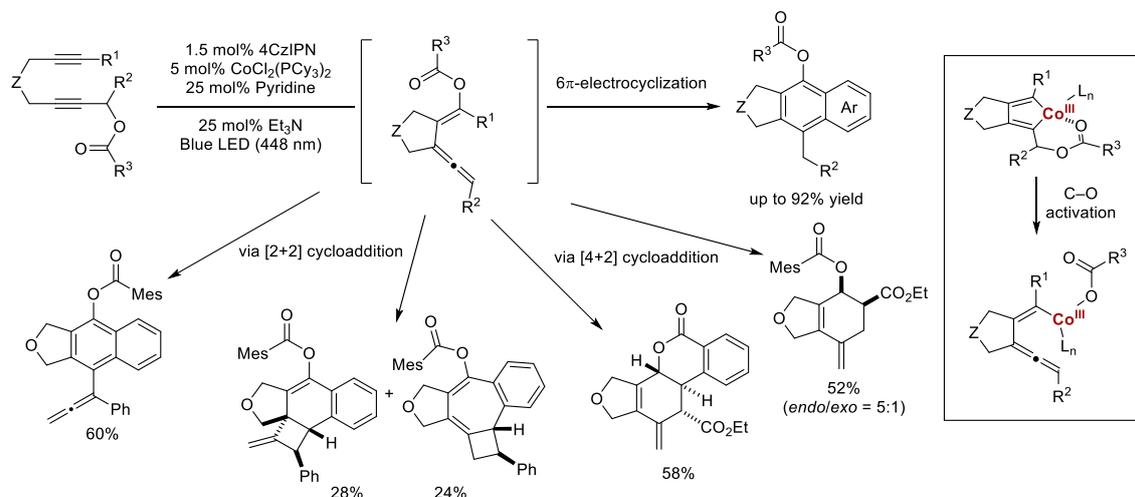


反応機構の解明を目指し、いくつかのコントロール実験を実施した。まず、LED ランプの ON と OFF を 1 分ごとに切り替えながら、in-situ FTIR を用いて反応を追跡したところ、青色光を照射している時のみ反応が進行することが明らかとなった。一方、1 価コバルト錯体である CoCl(PPh₃)₃ を触媒に用いたところ、青色光の非照射下においても反応が進行することが確認された。これらの実験事実から、コバルト/光レドックス協働触媒システムを用いる本反応においては、CoCl(PPh₃)₃ のような 1 価コバルト錯体が形成されていないと考えられ、0~3 価のコバルト種が関わる提唱メカニズムと矛盾しないことを確認した。

C-O 結合活性化を伴うカスケード型環化反応の開発

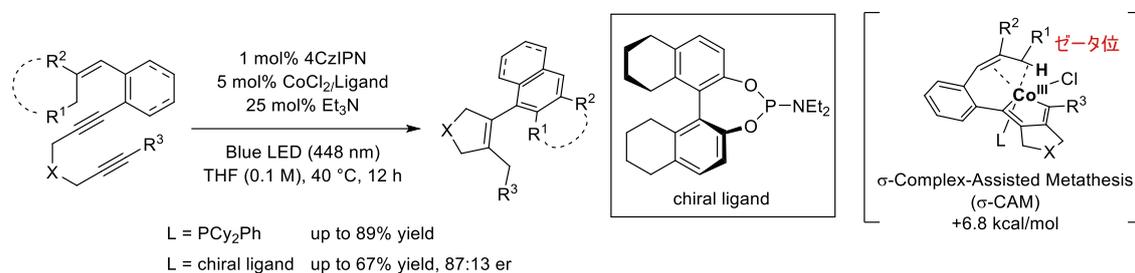
上記の研究過程で、1,6-ジイニルエステルを基質として用いると、1-ナフトール誘導体が選択的に得られることを発見した。予備的な検討から、前例のない 1,8 アシロキシ転移を経る反応メカニズムにより進行していることを突き止めた。転移基はアルコキシカルボニル基が良く、より脱離能の高いスルホン酸エステルでは同様の反応が進行しなかった。種々の検討から、メタロール中間体の形成後に、カルボニル基のコバルトへの配位を起点とするアシロキシ基の脱離が起こることが示唆された。本反応では、環状ビニルアレン中間体が生じた後に、6 π 電子環状反応が進行することで 1-ナフトール誘導体を得られるが、6 π 電子環状反応のほかにも様々な環化付加反応による誘導化が可能ではないかと考えた。検討の結果、適切な基質を設計することで、[2+2]環化付加反応や[4+2]環化付加反応が可能となり、アリールアレン、四環性シクロブタン、四環性ラク톤、縮環ジドロフランなど様々な生成物を得ることに成功した。本反応は、比較

のシンプルな鎖状化合物から C-O σ 結合を含む多数の結合を組み換えることで、複雑な多環式化合物へと一挙に変換できる新しい反応である。本反応は従来のコバルト触媒システムではほとんど進行せず、ロジウム触媒やイリジウム触媒を用いると全く進行しない。コバルト触媒と光レドックスを協働させることで初めて達成される反応であり、その学術的価値は高い。



遠隔位 C(sp³)-H 結合活性化を伴うカスケード型環化反応の開発

メタロール中間体において、報告例は限られているものの、 σ 結合メタセシスによる C-H 結合の活性化が起こりうるということが知られている。しかし、そのほとんどは C(sp²)-H 結合の活性化であり、C(sp³)-H 結合の活性化は極めて限られる。とりわけ、コバルト触媒を用いる環化異性化反応においては、C(sp³)-H 結合活性化の例はなかった。本研究では、金属中心から遠隔に位置するゼータ位 C(sp³)-H 結合の選択的活性化を達成し、軸不斉アリールアルケンを効率的に得ることに成功した。理論計算によれば、C(sp³)-H 結合切断の活性化障壁はわずか 6.8 kcal/mol であり、容易に進行することが示唆された。また、キラルホスホロアミダイト配位子を用いることで最高 87:13 のエナンチオマー比で軸不斉アリールアルケンを得ることに成功した。本反応は遠隔位 C(sp³)-H 結合を伴う環化反応と 1,5-水素移動が連続的に進行するカスケード型環化反応であり、アリル位の同一炭素上の C(sp³)-H 結合が 2 回切断される結合組み換え型反応である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasui Takeshi, Yamamoto Yoshihiko, Tanabe Shouta, Masueda Takuya	4. 巻 55
2. 論文標題 Concise Synthesis of Functionalized Cyclopentadienyl Rhodium(III) Complexes via Suzuki-Miyaura Cross Coupling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1983-4777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasui Takeshi, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 81
2. 論文標題 Construction of Diverse Polycyclic Structures via Group 9 Metal-Catalyzed Cycloisomerization of 1,6-Diyne Derivatives	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 127 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.81.127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasui Takeshi, Tatsumi Rine, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Highly Enantioselective [2+2] Cycloaddition of Eneidyne Enabled by Cobalt/Organophotoredox Cooperative Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9479 ~ 9484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c02410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasui Takeshi, Yamada Keiji, Tatsumi Rine, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Cobalt/Organophotoredox Dual-Catalysis-Enabled Cascade Cyclization of 1,6-Diynyl Esters via Formal 1,8-Acyloxy Migration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 11716 ~ 11722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c03704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Tomohiro, Yasui Takeshi, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Cycloaddition of Cyclopropenes with Alkynes via Carbon-Carbon Double Bond Cleavage Enabled by a Ruthenium Catalyst: Synthesis of Cyclopentadienes and Cycloheptatrienes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 9656 ~ 9666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.3c02543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirako Naohiro, Yasui Takeshi, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Rh(<i>iii</i>)-catalyzed highly site- and regio-selective alkenyl C-H activation/annulation of 4-amino-2-quinolones with alkynes <i>via</i> reversible alkyne insertion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 10971 ~ 10978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3SC03987K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Keiji, Koga Nobuaki, Yasui Takeshi, Yamamoto Yoshihiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Cobalt/Organophotoredox Dual-Catalysis-Enabled Cyclization of 1,5,10-Enediyne Involving Metallole-Mediated Remote C(³)H Bond Activation Leading to Axially Chiral Aryl Alkenes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2049 ~ 2057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.3c05848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasui Takeshi	4. 巻 143
2. 論文標題 生物活性分子にみられる多環式骨格の一挙構築を可能にする触媒的環化異性化反応の開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 889 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.23-00127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菊池友宏、安井猛、山本芳彦
2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いるシクロプロペン-イン類の環化異性化反応を利用した非芳香族分子の合成
3. 学会等名 創薬懇話会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田啓士、安井猛、山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用するC-H 結合切断を伴うエンジンの環化異性化反応
3. 学会等名 創薬懇話会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平子直洋、安井猛、山本芳彦
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いるC-H 活性化を利用した3,4 縮環2-キノロンの合成
3. 学会等名 創薬懇話会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田啓士、安井猛、山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用するC-H結合切断を伴うエンジンの環化異性化反応
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊池友宏, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 ルテニウム触媒を用いるシクロプロペンの新規活性化法を利用した環拡大反応の開発
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平子直洋, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いるC-H活性化を利用した3,4-縮環2-キノロンの合成
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊池友宏, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 ルテニウム触媒によるシクロプロペン-イン類の環化異性化反応を利用した縮環シクロペンタジエンおよびシクロヘプタトリエンの合成
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田啓士, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用するC-H結合切断を伴うエンジンの環化異性化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平子直洋, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 ロジウム(III)触媒による2-キノロンとアルキンを用いる位置選択的C-H活性化/環化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平子直洋, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 Cp*Rh(III)錯体を用いる位置選択的C-H官能基化を利用した3,4-縮環2-キノロン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田啓士, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用するC-H結合活性化を伴うエンジンの環化異性化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊池友宏, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 ルテニウム触媒によるシクロプロベンの炭素-炭素二重結合の切断を利用する縮環シクロペンタジエンと縮環シクロヘプタトリエンの合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井猛
2. 発表標題 遷移金属触媒を駆使する1,6-ジイン誘導体から多彩な環構造へのアプローチ
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井猛
2. 発表標題 鎖状ジインから多彩な環骨格の一挙構築を実現する光/コバルト協働触媒反応の開発
3. 学会等名 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) 第4回合成勉強会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井猛, 巽理寧, 山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を用いるエンジンの不斉[2+2+2]環化付加反応の開発
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田啓士, 巽理寧, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を用いるエステル含有1,6-ジインの環化異性化反応による1-ナフトール誘導体の合成
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井猛, 巽理寧, 山本芳彦
2. 発表標題 コバルト/光レドックス協働触媒によるエナンチオ選択的[2+2+2]環化付加反応の開発
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田啓士, 巽理寧, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 コバルト/光レドックス協働触媒によるエステル含有1,6-ジインの環化異性化反応による1-ナフトール誘導体の合成
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田啓士, 巽理寧, 安井猛, 山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用した形式的1,8-アシロキシ転移を伴う1,6-ジニルエステルのカスケード型環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川又匠, 安井 猛, 山本芳彦
2. 発表標題 コバルト/光レドックス協働触媒によるピアリール化合物の不斉合成
3. 学会等名 第69回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平子直洋, 安井 猛, 山本芳彦
2. 発表標題 Rh (III) 触媒によるC-H 官能基化を利用した3,4-縮環2-キノロン誘導体の合成とその機構研究
3. 学会等名 第69回 日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田啓士、安井 猛、山本芳彦
2. 発表標題 Cobalt/Organophotoredox Dual Catalysis-Enabled Cycloisomerization of 1,5,10-Endiynes via C-H Activation
3. 学会等名 第69回 有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平子直洋、安井 猛、山本芳彦
2. 発表標題 熱力学制御による位置選択的C-H官能基化を利用した3,4-縮環2-キノロン誘導体の合成
3. 学会等名 第52回 複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田啓士、安井 猛、山本芳彦
2. 発表標題 可視光駆動型コバルト触媒を利用する遠隔位C(sp ³)-H結合活性化を伴う環化異性化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中川琴子、石川祐輝、山田啓士、安井 猛、山本芳彦
2. 発表標題 コバルト/光レドックス協働触媒を用いる1,6-ジインとアルケンの不斉[2+2+2]環化付加反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/molecular_design/yamamoto_lab/publication.html
--

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------